



# Die EU-Verordnung 536/2014 und ihr Einfluss auf die Aufgaben und Arbeitsweisen der Ethikkommissionen in Deutschland

## Einleitung

Im Jahr 2001 wurde mit der Verabschiedung der EU-Direktive 2001/20/EG (Clinical Trial Directive, CTD), die klinische Prüfung zum ersten Mal umfassend europarechtlich geregelt. Die Aufgaben der Ethikkommission wurden detailliert im Artikel 6 der CTD ausgeführt. Der deutsche Gesetzgeber hat diese, aber auch die übrigen Vorgaben, sehr angemessen mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Guten-Klinischen-Praxis-Verordnung (GCP-V) 2004 in deutsches Recht umgesetzt. Seither durfte mit einer klinischen Prüfung nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde (Bob) diese genehmigt und die zuständige Ethikkommission (EK) diese zustimmend bewertet hatte. Die Anträge wurden getrennt bei der Bundesoberbehörde und der Ethikkommission eingereicht, die einzureichenden Unterlagen, die Bearbeitungsfristen und die möglichen Versagungsgründe im AMG und der GCP-V festgelegt. Bundesoberbehörde und Ethikkommission waren in der Bewertung, der Entscheidungsfindung und Bescheiderteilung jeweils komplett eigenständig. Wesentlich aus Sicht der Ethikkommission war auch, dass bei multizentrischen Studien die federführende Ethikkommission, die sich

Die Ausführungen entsprechen der persönlichen Auffassung des Autors und geben nicht zwingend die Positionen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. wieder.

nach der landesrechtlich definierten Zuständigkeit für den Leiter der klinischen Prüfung ergab, das ganze Antragsdossier prüfte, aber die für die regionalen Prüfer und Prüfstellen zuständigen Ethikkommissionen ganz wesentlich für die Bewertung der Qualifikation der Prüfer und der Eignung der Prüfstellen blieben. Zwar hatte die CTD festgelegt, das pro Mitgliedsland nur eine Ethikkommission eine rechtsverbindliche Bewertung abgeben darf, das sog. „Single-opinion-Prinzip“, aber die deutsche Umsetzung stellte die Beteiligung weiterer Ethikkommissionen nach Maßgabe der regionalen Zuständigkeit sicher und ermöglichte es – sofern gewünscht – den beteiligten Ethikkommissionen auch zum Prüfplan und zu den Informed-consent-Unterlagen Stellung zu beziehen (wovon häufig Gebrauch gemacht wurde), wenngleich die federführende Ethikkommission daran rechtlich nicht gebunden war. Die mit der 12. AMG-Novelle 2004 eingeführten Veränderungen wurden weitgehend problemlos in die Alltagspraxis umgesetzt und die gesetzten Zeitfristen fast ausnahmslos eingehalten. Dazu hat sicher auch das Engagement der Bundesoberbehörden beigetragen, als sie die Einrichtung und Koordination der sog. Konsultationsgruppe übernahmen. Die Konsultationsgruppe setzt sich aus Vertretern der Bundesoberbehörden, der pharmazeutischen Industrie, der universitären medizinischen Forschung und der Ethikkommissionen zusammen. Sie trifft sich zweimal im Jahr, diskutiert und löst pragmatisch und konsensorientiert

allfällige Probleme. Deutschland zählte bald zu den am positivsten eingeschätzten Standorten für klinische Prüfungen in Europa [1].

Dieses äußerst bewährte System der Genehmigung klinischer Prüfungen in Deutschland wurde mit der EU-Verordnung 536/2014 (CTR) zur Neuregelung der klinischen Prüfung in der Europäischen Union ohne Angabe von nachvollziehbaren Gründen weitgehend aufgegeben [2]. Um die Auswirkungen der CTR auf die Aufgaben und die Arbeitsweisen der Ethikkommissionen in Deutschland verstehen und abschätzen zu können, sollen zunächst die für Ethikkommissionen wesentlichen Regelungen der CTR kurz erläutert werden.

## Die EU-Verordnung 536/2014 (CTR)

Der im Juli 2012 veröffentlichte Entwurf der Europäischen Kommission zur Neuregelung der klinischen Prüfung sah Ethikkommissionen explizit nicht vor [2]. Dank des energischen Widerstandes vieler und der nachhaltigen Thematisierung dieses Skandals in den Medien, gelang es in dem parlamentarischen Beratungsprozess, das Erfordernis, unabhängige Ethikkommissionen am Genehmigungsverfahren zu beteiligen, wieder in den Verordnungstext einzufügen. Es bleibt aber erkennbar, dass dies nachträglich geschah und nicht zu einem in der EU einheitlichen Verfahren der Einbindung der Ethikkommissionen führt. Der entscheidende Artikel 4 der

EU-Verordnung lautet: „Die ethische Überprüfung erfolgt durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaates. Die Überprüfung durch die Ethik-Kommission kann Aspekte umfassen, die gemäß der Regelungen in Artikel 6 in Teil I des Bewertungsberichtes zur Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. gemäß der Regelung in Artikel 7 in Teil II dieses Bewertungsberichtes behandelt werden, je nachdem, was für den einzelnen betroffenen Mitgliedstaat angemessen ist.“ Somit ist es ins Belieben des Mitgliedstaates gestellt, in welchem Umfang und mit welchen Entscheidungsrechten eine Ethikkommission in das Genehmigungsverfahren eingebunden wird. „Ethik-Kommission“ wird in der CTR Artikel 2 (2) 11. als „ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäß dem Recht dieses Mitgliedstaates eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben“ definiert. Dabei haben die Mitgliedstaaten laut Artikel 9 dafür zu sorgen, „dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.“ Jeder Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung muss gemäß Artikel 5 und Artikel 80 über das EU-Portal elektronisch eingereicht werden. Das EU-Portal, das von der European Medicines Agency (EMA) entwickelt und gepflegt werden soll, dient als einzige Eingabeoption für die Antragsunterlagen und zur Entscheidungsübermittlung an die Sponsoren. Das tatsächliche Inkrafttreten der CTR hängt gemäß Artikel 99 der CTR vom Erreichen der völligen Funktionalität dieses EU-Portals ab. Gegenwärtig ist geplant, dass dies 2019 der Fall sein wird.

Das Antragsdossier ist in Teil I und Teil II gegliedert, die nicht zeitgleich eingereicht werden müssen. Teil I beinhaltet u. a. den Prüfplan, die Risiko-Nutzen-

Abwägung, die Prüferinformation sowie die Angaben zur pharmazeutischen Qualität. Teil II enthält u. a. alle Angaben zur Einholung der Zustimmung nach Aufklärung, zur Qualifikation der Prüfer und zur Eignung der Prüfstellen, zum Datenschutz, zur Handhabung von Bioproben sowie zur Versicherung. Für multinationale Studien ist die Bewertung von Teil I in drei zeitliche Phasen einer koordinierten Multistaatenbewertung eingeteilt: Die erste Phase kennzeichnet die Erstbewertung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat, die maximal 26 Tage dauern darf. Innerhalb von 12 Tagen nach Abschluss der Phase der Erstbewertung schließt sich die zweite Phase der koordinierten Überprüfung an, in die alle betroffenen Mitgliedstaaten einbezogen sind. Anschließend folgt die Phase der Konsolidierung, die vom berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von 7 Tagen – nach Abschluss der Phase der koordinierten Überprüfung – vorgenommen wird. Am Ende der Koordinierungsphase macht der berichterstattende Mitgliedstaat einen Vorschlag für Genehmigung oder Versagung der klinischen Prüfung, der EU-weit gelten soll. Danach haben die betroffenen Mitgliedstaaten 5 Tage Zeit, ihre Entscheidung über die Genehmigung dem Sponsor über das EU-Portal mitzuteilen; wobei ein Mitgliedstaat seine Versagung nur mit den in Artikel 8 der CTR genannten als zulässig akzeptierten Opt-out-Gründen begründen kann. Bei mononationalen klinischen Prüfungen entfallen die zuvor genannten Phasen 2 und 3. Fristangaben in Tagen sind ausnahmslos als Kalendertage definiert. Die CTR adressiert als Akteure die Mitgliedstaaten direkt und nicht die Arzneimittelbehörden oder Ethikkommissionen. Nur der Bericht erstattende Mitgliedstaat darf zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern. Sofern der Sponsor nicht innerhalb von 12 Tagen die gewünschten zusätzlichen Informationen zur Verfügung gestellt hat, gilt der Antrag als hinfällig.

Die Bewertung von Teil II des Antrags obliegt ausschließlich den betroffenen Mitgliedstaaten. Das Ergebnis ist dem Sponsor spätestens 45 Tage nach Validierung des Antrags über das EU-Portal mitzuteilen. Die Zeitvorgaben der

EU-Verordnung sind so knapp bemessen, dass die am Bewertungsverfahren beteiligten Menschen zukünftig wahrscheinlich auch an Sonn- und Feiertagen werden arbeiten müssen. Da die CTR die Ausgestaltung der Aufgaben und Entscheidungsbefugnisse weitestgehend den Mitgliedstaaten überlässt, müssen die Mitgliedstaaten diese selbst regeln, wobei allerdings in Artikel 87 vorgegeben ist, dass Ethikkommissionen in Zukunft keine eigenen Gebührenbescheide mehr an den Sponsor senden dürfen, ihrer finanziellen Autonomie also verlustig gehen. In Deutschland wurde diese nationalstaatliche Ausgestaltung mit dem im November 2016 verabschiedeten 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMGuaÄndG) in die Wege geleitet.

#### **Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMGuaÄndG)**

Dieses Gesetz regelt die Aufgaben und Befugnisse der Ethikkommissionen sowie die Zusammenarbeit mit den Arzneimittelbehörden bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung einer klinischen Prüfung. Darüber spezifiziert es die Anforderungen an Ethikkommissionen und führt eine Registrierungspflicht ein. Es ermächtigt die Bundesregierung, auch eine detaillierte Verfahrensordnung mit Zustimmung des Bundesrates zu erlassen. Der neu geschaffene Artikel 41a des AMG legt die Anforderungen an die Registrierung fest. So heißt es da: „Im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut genehmigt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte den Antrag auf Registrierung, wenn folgende Voraussetzungen durch geeignete Unterlagen nachgewiesen werden:

- die erforderliche aktuelle wissenschaftliche Expertise der Mitglieder sowie der externen Sachverständigen,
- die interdisziplinäre Zusammensetzung der Ethik-Kommission unter Beteiligung von je mindestens einem Juristen, einer Person mit wissenschaftlicher oder beruflicher Erfahrung auf dem Gebiet der Ethik in der

J. Hasford

## Die EU-Verordnung 536/2014 und ihr Einfluss auf die Aufgaben und Arbeitsweisen der Ethikkommissionen in Deutschland

### Zusammenfassung

Die EU-Verordnung 536/2014 (Clinical Trial Regulation, CTR) zur Neuregelung der klinischen Prüfung in der Europäischen Union und die dadurch erforderliche Anpassung des deutschen Arzneimittelgesetzes haben das gewachsene und bewährte System der föderal organisierten unabhängigen Ethikkommissionen wichtiger Wesensmerkmale beraubt. Der Bundesgesetzgeber machte mit dem 4. AMGuaÄndG erstmalig detaillierte Vorschriften zur Zusammensetzung und Funktionsweise der Ethikkommissionen, führte eine zentrale Registrierungspflicht beim BfArM mit Sanktionspotenzial ein, ermöglichte erstmals explizit die Nichtbefolgung einer negativen Bewertung der zuständigen Ethikkommission und machte sie durch eine vom Verordnungsgeber festgelegte

Gebührenordnung finanziell abhängig. Das Aufgabenspektrum selbst bleibt – dank des 4. AMGuaÄndG – im Wesensgehalt weitgehend unverändert. Die Bewertung des Teil II des Antrags auf Genehmigung obliegt ausschließlich der Ethikkommission. Bei Teil I liegt die Federführung bei den Arzneimittelbehörden, denen die zuständige Ethikkommission zuarbeitet. Die mit der CTR verbindlich gewordenen, sehr knappen Zeitfristen und die Fokussierung der Kommunikation auf die elektronische Schriftform via EU-Portal werden die Arbeitsweisen der Ethikkommissionen jedoch erheblich verändern; am meisten bei den Anträgen auf Genehmigung multinationaler Studien. Die bislang weit verbreitete mündliche Erörterung mit dem Sponsor ist nicht mehr vorgesehen.

Die Ethikkommissionen, vor allem die Geschäftsstellen und der oder die Vorsitzende müssen sich erheblich professionalisieren. Die Arbeitsprozesse werden mit einer hohen IT-Affinität gestaltet werden müssen. Trotz vieler widriger Umstände werden sich die Ethikkommissionen in Deutschland sehr bemühen, dass Deutschland ein so attraktiver Standort für die klinische Prüfung bleibt wie bisher und zugleich der Patienten- und Probandenschutz keine Einbußen erfährt.

### Schlüsselwörter

Klinische Prüfung · Ethikkommission · EU-Verordnung Nr. 536/2014 · Arzneimittelforschung

## The impact of the EU Regulation 536/2014 on the tasks and functioning of ethics committees in Germany

### Abstract

The EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (CTR) and its implementation in Germany led to substantial changes of the established, well-accepted and effective system of reviewing clinical trial applications by ethics committees (ECs), which impair their independence. For the first time, the German federal legislator specified in detail the composition, functioning, tasks and responsibilities of ECs. ECs have to be registered with the federal drug authority BfArM and if an EC does not perform properly the registration can be withdrawn. In addition, the drug authorities may override the negative opinion expressed by an EC. The ECs will also lose

their financial autonomy as the fees will be fixed by the federal government. The tasks and responsibilities of the ECs remain almost entirely unchanged, however. The ECs remain involved in the assessment of both parts of the application dossier. Part I is assessed together with the drug authorities, the drug authorities having the lead. The assessment of part II remains the sole responsibility of the EC. As the deadlines for the assessment became rather short, in particular for multinational trials, and the communication with the sponsor will be in writing only, the established procedures of ECs have to be modified. Up to now it was common to verbally discuss

problematic issues with the sponsor. The CTR is focused on written communication with the sponsor via the EU portal. ECs, their office staff and chairpersons will need considerable professionalism and respective training. The future workflow requires substantial IT support. The ECs and the Association of Medical Ethics Committees in Germany will do their utmost to protect efficiently the research subjects and to promote Germany as a major destination for clinical research.

### Keywords

Clinical trials · Ethics committee · EU Regulation 536/2014 · Drug research

Medizin, einer Person mit Erfahrung auf dem Gebiet der Versuchsplanung und Statistik, drei Ärzten, die über Erfahrungen in der klinischen Medizin verfügen, davon ein Facharzt für klinische Pharmakologie oder für Pharmakologie und Toxikologie, sowie einem Laien,

- der Ethik-Kommission gehören weibliche und männliche Mitglieder an und bei der Auswahl der Mitglieder und externen Sachverständigen wer-

den Frauen und Männer mit dem Ziel der gleichberechtigten Teilhabe gleichermaßen berücksichtigt,

- eine Geschäftsordnung, die insbesondere verpflichtende Regelungen zur Arbeitsweise der Ethik-Kommission trifft; dazu gehören insbesondere Regelungen zur Geschäftsführung, zum Vorsitz, zur Vorbereitung von Beschlüssen, zur Beschlussfassung sowie zur Ehrenamtlichkeit und Ver-

schwigenheitspflicht der Mitglieder und externen Sachverständigen,

- eine Geschäftsstelle, mit dem für die Organisation der Aufgaben der Ethik-Kommission erforderlichen qualifizierten Personal,
- eine sachliche Ausstattung, die es ermöglicht, kurzfristig Abstimmungsverfahren durchzuführen und fristgerecht Stellungnahmen und Bewertungsberichte zu erstellen,

- die Ethik-Kommission holt zu jedem Antrag Unabhängigkeitserklärungen der beteiligten Mitglieder und externen Sachverständigen ein, die beinhalten, dass diese keine finanziellen oder persönlichen Interessen, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten, haben.“

## Neue Verteilung von Zuständigkeiten

In der noch zu erlassenden Verfahrensordnung werden zusätzlich die Kriterien für einen Geschäftsverteilungsplan bestimmt werden, einschließlich der für die Verteilung der zu bearbeitenden Anträge maßgeblichen Faktoren sowie der Zuständigkeiten. Bislang wird die zuständige Ethikkommission danach bestimmt, an welchem Ort der Leiter der klinischen Prüfung ansässig ist (landesrechtlich vorgegeben). Da die CTR diesen Leiter nicht mehr vorsieht, muss es in Zukunft einen Geschäftsverteilungsplan der registrierten Ethikkommissionen geben, der die zuständige Ethikkommission, ähnlich wie bei Gerichten, eindeutig bestimmt.

§ 40 AMG legt fest, dass die jeweils zuständige Bundesoberbehörde für die Bewertung von Teil I federführend ist und auch den Genehmigungsbescheid erlässt. Die Ethikkommissionen sind aber in die Bewertung der Unterlagen von Teil I weitgehend einbezogen, insbesondere in die Prüfung des Prüfplans und der Risiko-Nutzen-Abwägung (s. CTR, Art. 6). Der Bewertungsbericht zu Teil I wird gemeinsam erstellt. Für die Bewertung von Teil II des Antragsdossiers ist ausschließlich die zuständige Ethikkommission verantwortlich. Die Entscheidung über die Genehmigung einer klinischen Prüfung trifft die zuständige Bundesoberbehörde. Sie ist dabei verpflichtet, die Entscheidung der Ethikkommission wesentlich zu berücksichtigen. Im Detail lautet die Formulierung in § 40 (8) AMG: „Die zuständige Bundesoberbehörde übermittelt die Entscheidung nach § 8 Absatz 1 Unterabsatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über das EU-Portal an den Sponsor. Sie ist dabei an den Bewertungsbericht der Ethik-Kommission (zu Teil II) nach Absatz 5

gebunden. Weicht die Bundesoberbehörde von der Stellungnahme zu Teil I der Ethik-Kommission nach Absatz 4 Satz 2 ab, so bezeichnet sie die zuständige Ethik-Kommission, gibt das Ergebnis der Stellungnahme der Ethik-Kommission wieder und begründet ihr Abweichen von dieser Stellungnahme.“ Damit ist es in Deutschland erstmals seit 2004 rechtlich erlaubt, eine klinische Prüfung trotz expliziter Ablehnung der zuständigen Ethikkommission durchzuführen. Auch im Bereich „Gebühren“ verlieren die Ethikkommissionen ihre Autonomie, d. h. ihre Unabhängigkeit, denn jetzt muss der Gebührenrahmen vom Verordnungsgeber genehmigt worden sein, und der Gebührenbescheid wird ausschließlich von der zuständigen Bundesoberbehörde ausgefertigt werden.

Es ist unstrittig, dass die Ethikkommissionen durch die CTR im Vergleich zur 2001 verabschiedeten CTD 2001/20/EU verfahrens- und einflussmäßig marginalisiert wurden und das bereits erreichte Harmonisierungsniveau in Europa wieder aufgegeben wurde. Beide Entwicklungen bedeuten einen Rückschritt, der naturgemäß durch die deutsche Gesetzgebung, trotz anzuerkennender Bemühungen, nicht völlig aufgehoben werden konnte, da die CTR, wie ein nationales Gesetz, in allen EU-Mitgliedstaaten unmittelbar gilt.

## Auswirkungen der CTR auf die Aufgaben und die Arbeitsweisen der Ethikkommissionen

### Bewertungen

Im Bereich der Bewertung von Teil II ändern sich die Aufgaben der Ethikkommissionen kaum. Das 4. AMGuaÄndG weist diese Aufgabe ausschließlich den Ethikkommissionen zu. Artikel 7 der CTR definiert die zu bewertenden Aspekte: Informed-consent-Prozedere und schriftliche Unterlagen, Vergütungsregelungen, Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer, Datenschutz, Eignung der Prüfer und der Prüfstellen, Versicherung und ggf. Biobankbildung. Anders als bislang wird die Bewertung der Eignung der Prüfer und der Prüfstellen jetzt nur noch von der zuständigen Ethikkommission

vorgenommen und nicht mehr von den lokal zuständigen Ethikkommissionen. Die zuständige Ethikkommission erstellt allein den Bewertungsbericht und leitet ihn via EU-Portal an den Sponsor weiter. Sie kann zuvor auch einmal zusätzliche Informationen vom Sponsor einholen.

Artikel 6 der CTR fordert die Bewertung von Teil I unter folgenden Aspekten: ggf. Vorliegen einer minimalinterventionellen Prüfung, erwarteter therapeutischer Nutzen und Nutzen für die öffentliche Gesundheit in Relation zu den Risiken und Nachteilen, der Prüfplan, methodische Aussagekraft, Herstellung und Einfuhr der Prüfpräparate, Etikettierungsvorschriften und die Prüferinformation. Mit Ausnahme der Punkte Prüfpräparate und Etikettierung sind die Ethikkommissionen, so wie bisher auch, an der Bewertung aller in Artikel 6 der CTR genannten Aufgaben beteiligt. Der große Unterschied liegt aber darin, dass sie nicht mehr selbst und eigenverantwortlich die Bewertung vornimmt, sondern diese Aufgabe unter der Federführung der zuständigen Bundesoberbehörde – quasi als Zulieferer – zu leisten hat. Somit ändern sich zwar die Aufgaben der Ethikkommissionen unter der CTR kaum, die Arbeitsweisen ändern sich jedoch deutlich.

### Verkürzung der Bearbeitungszeit

Ein wesentlicher neuer Einflussfaktor auf die Arbeitsweise ist der Zeitdruck, der bei der koordinierten Multistatenbewertung multinationaler Studien prozedural durch die CTR vorgegeben ist. Da die Ethikkommissionen hier mit den Arzneimittelbehörden eng zusammenarbeiten und die Arzneimittelbehörden Zeit brauchen, die Bewertungen und Entscheidungen der Ethikkommissionen in den folgenden Arbeitsschritten zu berücksichtigen, müssen die bereits sehr knappen Zeitvorgaben für die Ethikkommissionen i. d. R. noch um 2 Tage verkürzt werden. So bleiben den Ethikkommissionen für den Erstbewertungsbericht maximal 21 Tage ab dem Tag der Validierung, für die Phase der koordinierten Überprüfung 7 Tage und für die Phase der Konsolidierung 4 Tage. Für die abschließende Entscheidung über die

Genehmigung verbleiben ganze 4 Tage. Innerhalb dieser knappen Zeitvorgaben sollten die mindestens 7 Mitglieder der zuständigen Ethikkommission die umfangreichen Antragsunterlagen – regelhaft mehrere 100 Seiten – sowie die Bewertungsberichte durchgesehen und multidisziplinär diskutiert haben, bevor zügig ein Beschluss gefasst, begründet und an die Arzneimittelbehörde weitergeleitet werden muss. Die bisherigen Zeitvorgaben von 30 Tagen für monozentrische und von 60 Tagen für multizentrische Studien ließen sich mit ungefähr einmal monatlich stattfindenden Sitzungen gut einhalten. Dagegen dürfte die CTR mindestens 14-tägige Sitzungen erfordern, ergänzt durch Telefonkonferenzen. Da die Mitglieder der Ethikkommissionen ehrenamtlich ihre Arbeit leisten, dürfte diese zeitliche Intensivierung der Kommissionsarbeit in der Praxis oft Probleme bereiten, zumal die geistige Durchdringung und Lösung ethischer und rechtlicher Probleme nicht immer einfach ist und daher längere Zeit in Anspruch nehmen kann. Noch ist unklar, wie die Phase der koordinierten Überprüfung multinationaler Studien konkret ablaufen wird. Sofern hier Telefon- oder internetgestützte Konferenzen stattfinden müssen, wird die zuständige Ethikkommission, wenn sie ihre Gesichtspunkte in den Überprüfungsprozess effektiv einbringen will, ein fachlich, ethisch, rechtlich und englischsprachig kompetentes Mitglied brauchen, das auch kurzfristig zeitlich verfügbar ist. Diese kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit ist für klinisch Tätige ein besonderes Problem. Es ist daher m. E. absehbar, dass es eine gewisse Aufgabenkonzentration beim Vorsitzenden der Ethikkommission bzw. beim Geschäftsstellenleiter geben wird, die zumindest in der Tendenz mit einer Minderung des Einflusses der einzelnen Kommissionsmitglieder einhergehen dürfte. Ab einem gewissen Antragsvolumen müsste wohl der Vorsitzende diese Aufgabe zumindest in Teilzeitarbeit erfüllen, soll nicht die Geschäftsstelle die Arbeit der Kommissionsmitglieder übernehmen. Da die Kommunikation hauptsächlich auf Englisch ablaufen wird, müssen auch die

Mitarbeiter der Geschäftsstelle über gute Fachenglischkenntnisse verfügen.

### Die neue IT-Plattform

Eine gemeinsame IT-Plattform ist erforderlich, um die Bewertungsberichte gemeinsam mit den Arzneimittelbehörden möglichst effizient erstellen zu können. Diese IT-Plattform ist bereits in der Entwicklung und wird eine entsprechende IT-Infrastruktur in fachlicher und technischer Hinsicht in den Geschäftsstellen verlangen. Da alle Unterlagen nur noch digital vorliegen werden und nicht mehr in Papierform, müssen sie den Mitgliedern möglichst ohne Zeitverzug und in datenschutzgerechter Weise so zur Verfügung gestellt werden, dass sie leicht bearbeitet werden können (z. B. mit Notizfunktion), aber zugleich keine Speicherkapazitäten auf den PCs der Mitglieder in Anspruch nehmen. Auch eine sichere und nachhaltige Archivierung ist sicherzustellen, müssen doch die Unterlagen bis zu 30 Jahre lang verfügbar und lesbar bleiben.

Bislang ist die mündliche Kommunikation mit dem Sponsor, auch in Form von Anhörungen, regelhaft, denn die Ethikkommissionen bemühen sich proaktiv, klinische Forschung unter Einhaltung höchster ethischer und rechtlicher Standards zu gewährleisten. Die mündliche Diskussion ermöglicht es, Missverständnisse unverzüglich zu erkennen, zu korrigieren und die Praktikabilität von Lösungsvorschlägen mit dem Sponsor zu erörtern. Die CTR adressiert an keine Stelle, wann und wie diese Aushandlungsprozesse stattfinden können. Die CTR imitiert eher das Vorgehen vor einem Verwaltungsgericht, wo Schriftsätze von Klägern und Beklagten „ausgetauscht“ werden. Es ist vorherzusehen, dass diese schriftliche Kommunikation via EU-Portal erhebliche Probleme bereiten und zu mehr Versagungen führen wird. Um dieses Risiko der Versagung angesichts der fehlenden Flexibilität der EU-Portalzentrierten Kommunikation zwischen Sponsor und Mitgliedstaaten zu minimieren, wird – das ist abzusehen – der sog. „scientific advice/protocol assistance“, den die EMA, aber auch die deutschen

Arzneimittelbehörden bereits anbieten, verstärkt genutzt werden. Hierbei kann sich der Sponsor gebührenpflichtig zu allen Fragen der Arzneimittelentwicklung und Prüfplangestaltung so beraten lassen, dass das Ziel der Zulassung effizient erreicht werden kann und bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen keine vermeidbaren Hindernisse auftreten. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es unbestritten sinnvoll, auch die Ethikkommissionen frühzeitig in diese Beratungen mit einzubeziehen. Angesichts des föderal gegliederten Systems der unabhängigen Ethikkommissionen in Deutschland ist es allerdings logistisch nicht ganz trivial, vorab die Ethikkommission zu bestimmen, die, wenn der Genehmigungsantrag dann beim EU-Portal eingereicht worden ist, für die Bewertung dieses Antrags zuständig ist. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat dazu Lösungsvorschläge vorgelegt, die in den Entwurf der Verfahrensordnung übernommen wurden.

### Einbeziehung von Laien, Patienten und Patientenorganisationen

Ein ungelöstes Problem ist auch die von der CTR geforderte „Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen“. Ein Patient bzw. eine Patientenorganisation kennt sich in der Regel nur mit einer Krankheit gut aus. Wie aber die vielen Patientenorganisationen in den Beratungsprozess einbezogen werden können, der auf der Kenntnis der primär auf Englisch verfassten wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Dokumente basiert und zugleich unter hohem Zeitdruck erfolgen muss, ist noch völlig unklar [3], obwohl sich der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen sehr um eine Lösung bemüht.

### Bewertung ohne Interessenskonflikt

Eine bislang wenig beachtete Auflage der CTR ist in Artikel 9 formuliert: „Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenskonflikte

te haben, und unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.“ Transparenz bezüglich möglicher Interessenkonflikte der bewertenden Personen reicht demgemäß nicht aus; die Bewerber, d. h. die Mitglieder von Ethikkommissionen und der Arzneimittelbehörden dürfen per se keinerlei Interessenkonflikte haben. Nun braucht man unstrittig eine wissenschaftlich-klinische Expertise, andererseits dürfte es gerade bei selteneren Erkrankungen kaum einen klinisch tätigen Experten geben, der völlig frei von potenziellen Interessenkonflikten ist. Eine sehr strenge Umsetzung dieser Auflage könnte daher zu Schwierigkeiten führen, kompetente Bewerber zu finden.

## Schlussbemerkungen

Die CTR und die dadurch erforderliche Anpassung des deutschen Arzneimittelgesetzes haben das gewachsene und bewährte System der föderal organisierten unabhängigen Ethikkommissionen wichtiger Wesensmerkmale beraubt. Der Bundesgesetzgeber macht mit dem 4. AMGuaÄndG erstmalig detaillierte Vorschriften zur Zusammensetzung und Funktionsweise der Ethikkommissionen, führt eine zentrale Registrierungspflicht beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Sanktionspotenzial ein, ermöglicht erstmals explizit die Nichtbefolgung einer negativen Bewertung der zuständigen Ethikkommission (was die Ärzte in Konflikt mit der Deklaration von Helsinki bringen könnte) und macht sie durch eine vom Ordnungsgeber festgelegte Gebührenordnung finanziell abhängig. Es bleibt abzuwarten, wie sich diese nachteiligen Neuerungen auf das Selbstverständnis und die Leistungsbereitschaft der Ethikkommissionen, ihrer Mitglieder und ihrer Träger auswirken wird.

Das Aufgabenspektrum selbst bleibt dank des 4. AMGuaÄndG im Wesensgehalt weitgehend unverändert. Die mit der CTR verbindlich gewordenen sehr knappen Zeitfristen und die Fokussierung der

Kommunikation auf die Schriftform werden die Arbeitsweisen der Ethikkommissionen jedoch erheblich verändern; am meisten bei den Anträgen auf Genehmigung multinationaler Studien. Die Ethikkommissionen, vor allem die Geschäftsstellen und der oder die Vorsitzende müssen sich weiter professionalisieren. Die Arbeitsprozesse werden mit einer großen IT-Affinität gestaltet werden müssen. Feiertagsarbeit wird die Regel werden. All das trägt dazu bei, dass die Kosten für die ethische Bewertung erheblich steigen und somit auch die Gebühren für die Sponsoren. Insgesamt wäre es sicher sinnvoll, diese vielfältigen Änderungen mit ihren Auswirkungen auf den Schutz der Versuchsperson, die Qualität des Bewertungsverfahrens und die klinische Forschung in Deutschland im Rahmen einer unabhängigen Begleitforschung zu evaluieren.

Trotz vieler widriger Umstände werden die Ethikkommissionen sich in Deutschland sehr bemühen, dass Deutschland ein so attraktiver Standort für die klinische Prüfung bleibt wie bisher und zugleich der Patienten- und Probandenschutz keine Einbußen erfährt. Der Arbeitskreis „Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland“, der alle an der Bewertung von klinischen Prüfungen beteiligten Ethikkommissionen zu seinen Mitgliedern zählt, engagiert sich daher tatkräftig in Zusammenarbeit mit allen Beteiligten, die zukünftigen Verfahrensabläufe zwischen Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zu erproben und die Formate der Einreichungsunterlagen von Teil II zu standardisieren.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J. Hasford

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V.  
Scharnitzer Straße 7, 82166 Gräfelfing,  
Deutschland  
has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Hasford ist Vorsitzender einer Ethikkommission und des Arbeitskreises „Medizini-

scher Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V.“

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Gehring M, Taylor RS, Melody M et al (2013) Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the survey of attitudes towards trial sites in Europe (the SAT-EU study). *BMJ Open* 3(11):e002957. doi:10.1136/bmjopen-2013-002957
2. Hasford J (2016) Zur Vorgeschichte der Verordnung 536/2014 zur Neuregelung der klinischen Prüfung in Europa. In: Lanzerath D (Hrsg) *Forschungsethik und klinische Forschung*. LIT, Münster, S 11–21
3. Reimann A, Nowak U (2016) Patientenbeteiligung bei Ethik-Kommissionen: Probleme und Lösungswege. In: Lanzerath D (Hrsg) *Forschungsethik und klinische Forschung*. LIT, Münster, S 37–41